

العلامة		عناصر الإجابة	
مجموع	مجزأة		
08 نقاط		التمرين الأول:	
2	0.5	1. تحديد المستوى البنائي للهيوموغلوبين وعلاقته بوظيفة تثبيت ثنائي الأكسجين على مستوى الرتين:	
	0.5	- يملك الهيوموغلوبين بنية رابعة يتكون من 4 تحت وحدات وظيفية مرتبطة فيما بينها بروابط كارهة للماء. - كل تحت وحدة للهيوموغلوبين يمكن أن تحمل جزيئة ثنائي الأكسجين المتصل بمجموعة الهيم الخاصة بها.	
	2*0.5	تصنيف الحمضين الأمينين Asp94 و His146: حمض أميني حمضي، Asp94: حمض أميني قاعدي، His146: حمض أميني قاعدي.	
6	2*0.5	2. توضيح كيف يمكن لبنية الهيوموغلوبين أن تتكيف مع احتياجاتها الوظيفية:	
	0.5	النص العلمي: (يتضمن النص: مقدمة، عرضًا وخاتمة).	
	0.5	المقدمة: تتميز جزيئة الهيوموغلوبين ببنية خاصة تتكيف مع وظيفة نقل ثنائي الأكسجين من الرتين إلى الأنسجة، فكيف تتكيف بنية الهيوموغلوبين مع احتياجاتها الوظيفية؟	
	0.5	العرض:	
	7*0.25	تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصصه الوظيفي على الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة بدقة في السلسلة أو السلاسل البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية.	
	0.5	من بين أهم البروتينات الوظيفية جزيئة الهيوموغلوبين التي تتكيف مع وظيفتها لنقل الـ O ₂ حسب شروط فيزيولوجية محددة (pH الوسط)، فتأخذ بنيتين فراغيتين مختلفتين على مستوى الرتين والأنسجة:	
	0.5	- على مستوى الرتين يكون pH الوسط 7.4 ما يسمح بتأين جذر الحمض الأميني Asp94 فيكتسب شحنة سالبة (يسلك سلوك حمض) وعدم تأين جذر الحمض الأميني His146 فلا تتشكل رابطة شاردية بينهما فتتباعد تحت الوحدات عن بعضها البعض لتصبح جزيئة الهيوموغلوبين ذات بنية مرنة (البنية R) تسمح بتثبيت ثنائي الأكسجين. - على مستوى الأنسجة يكون pH الوسط منخفضًا 7.3 ما يسمح بتأين جذر الحمض الأميني Asp94 فيكتسب شحنة سالبة (يسلك سلوك حمض) وتأيّن جذر الحمض الأميني His146 فيكتسب شحنة موجبة (يسلك سلوك القاعدة) فتتشكل رابطة شاردية بينهما فتتقارب تحت الوحدات عن بعضها البعض لتصبح جزيئة الهيوموغلوبين ذات بنية متماسكة (البنية T) تسمح بتحرير ثنائي الأكسجين.	
	7*0.25	الخاتمة: إن تغيير البنية الفراغية لبعض البروتينات نتيجة تغير الشروط الفيزيولوجية مثل الـ pH قد يفقدها وظيفتها إلا أن وظيفة الهيوموغلوبين تتطلب تغيير البنية الفراغية من أجل التكيف مع الوظيفة ويتطلب ذلك تغيير درجة pH الوسط بين الرتين والأنسجة.	
12 نقطة		التمرين الثاني:	
3.5	3*0.25	الجزء الأول:	
	5*0.25	إقتراح فرضية لتفسير آلية عمل المضاد الحيوي الفوسفوميسين لعلاج مرض التهاب المسالك البولية:	
	0.5	إستغلال الوثيقة (1): تمثل الوثيقة (1) إحدى التفاعلات التي تؤدي إلى تركيب البيبتيدوغليكسان في غياب المضاد الحيوي الفوسفوميسين وفي وجوده، حيث نلاحظ:	
	0.5	في غياب المضاد الحيوي الفوسفوميسين (الحالة الشاهدة):	
	0.5	على مستوى هيولى الخلية البكتيرية، يُحوّل إنزيم MurA مادة التفاعل (UDP-N- Acetyl glucoseamine) إلى ناتج (البيبتيدوغليكسان الأولي) الذي يدخل في تركيب بيبتيدوغليكسان المكون للجدار البكتيري، فتنمو وتتكاثر البكتيريا <i>E. Coli</i> .	
	5*0.25	في وجود المضاد الحيوي الفوسفوميسين:	
	0.5	ينقُذ المضاد الحيوي الفوسفوميسين عبر الجدار البكتيري المكون من البيبتيدوغليكسان ثم يمر عبر النواقل الغشائية GltP و UhpT إلى الهيولى.	
	0.5	على مستوى الهيولى يُثبِط الفوسفوميسين تفاعل تحويل Acetyl UDP-N- glucoseamine إلى بيبتيدوغليكسان أولي، فيتوقف تركيب البيبتيدوغليكسان المكون للجدار البكتيري، فتموت البكتيريا <i>E. Coli</i> .	
		الإستنتاج: يُثبِط المضاد الحيوي فوسفوميسين التفاعل الذي يُحفّزه الإنزيم MurA.	
		الربط:	
		النتائج السابقة تسمح لنا بإقتراح الفرضية التالية:	
		يعمل المضاد الحيوي فوسفوميسين على تثبيط نشاط إنزيم MurA مما يؤدي إلى عدم تشكل البيبتيدوغليكسان المكون للجدار الخلوي للبكتيريا <i>E. Coli</i> وبالتالي يتوقف نموها وتكاثرها هذا ما يضمن الشفاء من التهاب المسالك البولية.	

		الجزء الثاني: المصادقة على صحة الفرضية المقترحة: إستغلال الوثيقة (2): يمثل الشكل (أ) منحني تغيرات نسبة نشاط إنزيم MurA بدلالة تركيز المضاد الحيوي الفوسفوميسين، حيث نلاحظ: ✦ في غياب المضاد الحيوي فوسفوميسين (0 mM): تكون نسبة نشاط إنزيم MurA أعظمية (100%). ✦ في وجود المضاد الحيوي فوسفوميسين: تتناقص نسبة نشاط إنزيم MurA لتبلغ 50 % عند التركيز 50mM من الفوسفوميسين. الإستنتاج: يُثبّط المضاد الحيوي فوسفوميسين نشاط إنزيم MurA. يمثل الشكل (ب) نموذج لبنية إنزيم MurA وتكبير لمنطقة الموقع الفعال بإستعمال مبرمج Rastop، حيث نلاحظ: ✦ أن إنزيم MurA يحتوي على جزء صغير يُدعى بالموقع الفعال. ✦ يتكون الموقع الفعال لهذا الإنزيم من عدد ونوع محدد من الأحماض الأمينية وهي: His394, Asp369, Arg331, Cys115. مقارنة فراغياً متباعدة من حيث الترتيب، جذورها حرة تحتوي على وظائف كيميائية يمكنها التفاعل وتشكيل روابط كيميائية. الإستنتاج: يحتوي إنزيم MurA على موقع فعال الذي يتكون من عدد ونوع محدد من الأحماض الأمينية (4). يمثل الشكل (ج) التفاعل الذي يتدخل فيه المضاد الحيوي فوسفوميسين، حيث نلاحظ: ✦ أن المضاد الحيوي الفوسفوميسين يرتبط مع الوظيفة (-SH) المتواجدة في جذر الحمض الأميني السيستيئين (Cys) ويتشكل نتيجة ذلك معقد فوسفوميسين - سيستيئين. الإستنتاج: للمضاد الحيوي فوسفوميسين القدرة على التفاعل والإرتباط مع الحمض الأميني السيستيئين (Cys). الربط: إن المضاد الحيوي فوسفوميسين له القدرة على التفاعل والإرتباط مع الحمض الأميني السيستيئين (Cys)، وبما أن الموقع الفعال لإنزيم MurA يحتوي على الحمض الأميني سيستيئين Cys115 فإن المضاد الحيوي سيتفاعل ويرتبط معه على مستوى الموقع الفعال للإنزيم MurA مانعاً بذلك إرتباط مادة التفاعل UDP-N- Acetyl glucoseamine ما يؤدي إلى تثبيط التفاعل الإنزيمي المؤدي إلى تشكيل البيبتيدوغليكسان الأولي وبالتالي عدم تشكل البيبتيدوغليكسان للكون للجدار الخلوي للبكتيريا فيتوقف تكاثرها ويسهل القضاء عليها وبالتالي علاج المرض (إلتهاب المسالك البولي)، وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة.
	0.25 2*0.25 0.5 6*0.25 0.5 2*0.25 0.5 9*0.25 0.25	شرح سبب مقاومة البكتيريا للمضاد الحيوي فوسفوميسين وعدم فعاليته: إستغلال الوثيقة (3): تمثل الوثيقة (3) بعض التفاعلات التي تُحفّزها الإنزيمات FosX, FosB, FosA المركبة من طرف البكتيريا المقاومة للفوسفوميسين، حيث نلاحظ: ✦ تعمل الإنزيمات FosX, FosB, FosA على تحويل المضاد الحيوي فوسفوميسين إلى المواد 1، 2 و3 على الترتيب، حيث أن هذه المواد لا يمكنها الإرتباط بالحمض الأميني سيستيئين. الإستنتاج: تُحوّل البكتيريا المقاومة للمضاد الحيوي فوسفوميسين إلى مواد (مركبات) تقضي على فعاليته. الربط: تكتسب البكتيريا المقاومة للمضاد الحيوي فوسفوميسين مقاومتها له من خلال تركيبها لإنزيمات جديدة FosX, FosB, FosA تعمل على تحويل الفوسفوميسين إلى مواد (مركبات) لا يمكنها الإرتباط بالحمض الأميني سيستيئين (Cys) وبذلك يفقد المضاد الحيوي فعاليته في القضاء على البكتيريا المقاومة.